



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**TRATAMIENTO MÉDICO CON TERAPIA ANTI-TNF A EN LA  
ENFERMEDAD DE CROHN ANORECTAL**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA (COLOPROCTOLOGIA)**

PRESENTA:

**QUIROZ NAJERA JACOBO**

ASESOR: ROCHA RAMIREZ JOSE LUIS

MÉXICO, D. F.

2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA**

**DE MÉXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**SERVICIO DE CIRUGÍA DE COLON Y RECTO**

**TRATAMIENTO MEDICO CON TERAPIA ANTIBIOTICA EN LA  
ENFERMEDAD DE CROHN ANORECTAL**

**EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL EN MEXICO**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**DR. JACOBO QUIROZ NAJERA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA**

**EN LA ESPECIALIDAD DE**

**COLOPROCTOLOGIA**

**DR JOSE LUIS ROCHA RAMIREZDR.**

**DR JOAQUÍN ANTONIO GUZMÁN SÁNCHEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO**

**2012**

**AGRADECIMIENTOS:**

**A DIOS:**

**Por mi esposa e hija**

**Por mis padres**

**Por mi familia**

**Por mis maestros**

**Por mis amigos**

**Por mi profesión**

---

## INDICE

Resumen.....	1
Hoja de datos.....	2
Antecedentes.....	3
Justificación .....	6
Planteamiento del problema.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Material, pacientes y métodos.....	8
Selección de la muestra.....	9
Procedimientos.....	12
Análisis estadísticos.....	12
Consideraciones éticas.....	13
Recursos para el estudio.....	13
Resultados.....	15
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	31
Anexos.....	37

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** La Enfermedad de Crohn (EC), es una enfermedad inflamatoria granulomatosa transmural, que afecta cualquier parte del tracto gastrointestinal. La EC anoperineal se presenta en el 14% a 38% de estas localizaciones y en forma aislada en un 5% de los casos; las manifestaciones anoperineales aumentan a medida que la enfermedad progresa distalmente. Puede presentarse en forma de fisuras, abscesos, fístulas y estenosis. El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra FNT $\alpha$ , tiene mayores índices de inducción y mantenimiento de la remisión.

**OBJETIVOS.** Determinar la respuesta del tratamiento médico con terapia anti-TNF $\alpha$  en pacientes con enfermedad de Crohn anorrectal.

**MATERIAL Y METODOS.** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de 35 pacientes con EC en un período de 6 años . Criterios de inclusión: EC anorrectal, tratados con anticuerpos monoclonales anti TNF- $\alpha$  (INFLIXIMAB-ADALIMUMAB). Se excluyeron los pacientes con EC sin afectación anorrectal o con alguna comorbilidad que contraindicara el uso de la terapia anti-TNF (tuberculosis latente no tratada o activa, otras infecciones en curso, insuficiencia cardíaca grave, antecedentes de VIH, hepatitis B y C, enfermedad desmielinizante, linfoma. Los tiempos de evaluación de respuesta a la terapia biológica, se realizaron a la semana 10 y 54 de administrada.

**RESULTADOS.** 35 pacientes con EC ,15 (42.8 %) con afectación anoperineal, 9 (28.5%) se incluyeron en nuestra corte de estudio, 5 pacientes masculinos y 4 femeninos, quienes recibieron anticuerpos monoclonales anti FNT  $\alpha$ , 6 recibieron Infliximab y 3 con Adalimumab, con cierre de las fístulas en 100 % y 66.6 % respectivamente a la semana 54.

**CONCLUSIONES.** Los paciente con EC anoperineal ( úlceras, fisuras y fístulas) presentan una excelente respuesta al tratamiento médico con anticuerpos monoclonales contra FNT $\alpha$ . La respuesta al tratamiento con Ac monoclonales contra FNT $\alpha$  es superior cuando se administra en las dos etapas iniciales de la EC ( inflamatoria y penetrante ) y es muy baja cuando se administran en la etapa fibroestenósante.

**1.- DATOS DEL ALUMNO:**

- Quiroz  
Najera  
Jacobó
- Tel: (55) 11 70 16 91
- Universidad Nacional Autónoma De México
- Facultad De Medicina
- Coloproctología
- Cuenta: 510227551

**2.- ASESOR(ES):**

- Rocha  
Ramírez  
José Luis
- Guzmán  
Sánchez  
Joaquín Antonio

**3.- DATOS DE LA TESIS:**

- Tratamiento Médico con Terapia Anti-Tnf A en La Enfermedad de Crohn Anorectal.
- Experiencia en un Centro de Tercer nivel en México

## I. ANTECEDENTES

La Enfermedad inflamatoria intestinal ( EII )es un conjunto de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica recurrente del tracto gastrointestinal de etiología desconocida, que incluye principalmente la Enfermedad Crohn (EC) y la colitis ulcerativa crónica idiopática(CUCI), las cuales se diferencian clínicamente por la localización del área intestinal afectada, las características de La inflamación, el cuadro clínico y las complicaciones que pueden presentar <sup>1</sup>. Por las características de la EII esta afección se considera de gran importancia en la clínica contemporánea, debido al grave deterioro en la calidad de vida de quienes la padecen y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal <sup>2</sup>. Se ha considerado que la EII es de carácter multifactorial, la hipótesis más aceptada sobre su etiología es una inadecuada interacción de la flora intestinal con el sistema inmunitario del individuo, de tal manera que se propone que resulta de una alterada respuesta inmunitaria que ocurre en los individuos genéticamente susceptibles como resultado de una compleja interacción entre los factores ambientales y el sistema inmunitario, condicionada por episodios previos de infección intestinal, originando la puesta en marcha de mediadores proinflamatorios específicos y la respuesta linfocitaria, que perpetúa en el tiempo, determinando la cronicidad y la recurrencia de este proceso <sup>3</sup>. Se han postulado varias teorías que han tratado de explicar la etiopatogenia de la patología <sup>4</sup>. Sin embargo, el factor que inicia los mecanismos que producen daño en la mucosa intestinal no ha sido aclarado <sup>5</sup>. La Enfermedad de Crohn, es una enfermedad inflamatoria transmural que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal(GI), desde la boca hasta el ano, se acompaña además de trastornos multisistémicos con hallazgos clínicos y patológicos específicos, complicaciones sistémicas y extraintestinales <sup>6</sup>. Es clásica la afectación discontinua de varias porciones del tracto GI con desarrollo de complicaciones como estenosis, abscesos y fístulas <sup>7</sup>. En la EC se afecta el íleon terminal en un 28% de los casos al momento del diagnóstico, ilecolónico en 50% y afectación exclusiva del colon en un 22% <sup>8</sup>. Se ha estimado que la incidencia mundial de EC es de 0.1 a 16 casos por cada 100 000 habitantes. En la literatura se reporta una ligera balanza de predominio en las mujeres sobre todo en la raza hispana y afroamericana con una edad media al momento del diagnóstico de 30 años y un segundo pico en la séptima década de la vida. Informes de la prevalencia en pacientes con enfermedad de Crohn perianal varían de 14% a 38% <sup>9</sup>. La enfermedad perianal aislada se ve sólo en un 5% de los casos. La prevalencia de los manifestaciones perianales aumenta a medida que la enfermedad progresa distalmente. En la mayoría de los casos, la participación del intestino precede a la enfermedad perianal, pero hasta 4 de cada 10 pacientes pueden



experimentar síntomas perianales antes de la manifestaciones intestinales<sup>10</sup>. Una edad más temprana de aparición aumenta las probabilidades de desarrollar enfermedad perianal con el tiempo y sobre todo de variedad más grave y de mal pronóstico<sup>11</sup>. La presencia de EC anorrectal está asociada con historia natural de la enfermedad mas discapacitante, con incremento en el desarrollo de manifestaciones extraintestinales y gran resistencia a los esteroides<sup>12</sup>. El cuadro clínico depende de la localización de la enfermedad, puede presentarse diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, datos de obstrucción intestinal y en forma menos frecuente evacuaciones diarreicas sanguinolentas con moco, sobre todo cuando existe afectación colónica<sup>13</sup>. El tipo de lesiones anoperineales de la EC varían, pueden ser abscesos, colgajos cutáneos presentes el 40-70% generalmente mal diagnosticadas como hemorroides, fistulas o fisuras recurrentes<sup>14</sup>. El tratamiento de estas condiciones puede ser complicado y una completa comprensión de la etiología y todas las opciones terapéuticas posibles, es fundamental para el éxito<sup>15</sup>. La escisión quirúrgica de los colgajos debe evitarse a menos que interfiera con la higiene o la perpetuación de los síntomas, debido a la pobre cicatrización de las heridas. Las hemorroides están presentes en menor porcentaje que la población en general, la mayor parte de las ocasiones son asintomáticas, pero pueden exacerbarse en diarrea severa durante la EC. La intervención quirúrgica debe ser evitada, debido al significativo retraso de la cicatrización, inflamación, infección o estenosis. Solo en casos seleccionados es posible realizar la cirugía o ligadura con banda elástica con éxito de hasta un 88%<sup>16</sup>. Las fisuras están presentes en un 19% de los pacientes con EC, a diferencia de la fisura clásica, estas están presentes en localizaciones atípicas fuera de la línea media<sup>17</sup>. El 44 a 88% se presenta con dolor, la primera línea de tratamiento es el médico, en el caso de no tener mejoría se debe descartar proctitis y en este momento la cirugía está contraindicada<sup>18</sup>. En 12% se presenta úlceras anales y rectales grandes, el dolor acompañante es común pudiendo llegar a ser intenso. El tratamiento local incluye debridación y ocasionalmente requieren proctectomía<sup>19</sup>. Las estenosis ocurren como consecuencia de la inflamación crónica o de una fístula en el ano o recto. Se presentan como estenosis anales cortas o estenosis tubulares largas que afectan gran longitud del recto<sup>20</sup>. Los síntomas acompañantes son dificultad para la defecación, tenesmo, urgencia o incontinencia. En ausencia de síntomas no es necesario el tratamiento, si existen estos el tratamiento puede realizarse con dilatación anal. La presencia de esta complicación está documentada como factor de riesgo para proctectomía y diversión quirúrgica<sup>21</sup>. La enfermedad supurativa( absceso/fístula) anorrectal se presente hasta en un 26% de los pacientes y es la complicación más comúnmente observada en estos, es un problema frecuente, ante la

presencia de absceso anal asociado no existe lugar para el manejo médico y debe ser drenado de manera urgente con los principios básicos que los pacientes que no presentan Crohn anorrectal<sup>22</sup>. Hasta un 30 % de los pacientes de los pacientes con Crohn anorrectal requieren manejo quirúrgico de sus fístulas anales, pero solo debe reservarse para los pacientes que no han respondido al manejo médico previo<sup>23</sup>. La combinación de terapia biológica y setón de drenaje ha mostrado una curación de las fístulas en el 47% de los pacientes, pero los resultados a largo plazo son bajos. La fistulotomía debe realizarse solamente en aquellos pacientes con fístulas simples y bajas, sin proctitis activa, con enfermedad luminal proximal bien controlada y continencia fecal adecuada. Ocasionalmente se recurre a una ileostomía o colostomía protectora para el control de los síntomas e inducción de la remisión en pacientes con lesiones perianales graves, dado que puede restaurar rápidamente la calidad de vida en estos pacientes; sin embargo, la restitución del tránsito intestinal conlleva el riesgo de sepsis y fístulas, resultando probablemente en una peor calidad de vida comparada con la que mejora el estoma protector. En casos extremadamente severos y resistentes tanto al manejo médico y quirúrgico, puede llegar a requerirse una proctectomía o proctocolectomía con ileostomía permanente. En EC anorrectal compleja, la derivación fecal antes de la proctectomía puede mejorar las lesiones y evitar el riesgo de una herida perianal persistente frecuentemente asociada con el procedimiento<sup>24</sup>. Las fístulas anovaginales o rectovaginales sintomáticas habitualmente requieren manejo quirúrgico y no deben tratarse con fistulotomía, aun cuando estas sean bajas debido el riesgo de incontinencia y lesión del tabique rectovaginal. Las fístulas rectovaginales que no responden al tratamiento conservador deben ser manejadas con avance de colgajo y/o estoma derivativo cuando éstas son muy sintomáticas. Las tasas de éxito reportadas en pacientes tratados con avance de colgajo endorectal es de alrededor del 50%, variando del 25 al 100%. Una vez que la fístula ha sido diagnosticada y el absceso concomitante controlado<sup>25</sup>, la combinación de terapia médica y quirúrgica debe ser iniciada, las opciones médicas incluyen antibióticos (metronidazol/ciprofloxacino), inmunosupresores (6-MP y Azatioprina) e inmunomoduladores como infliximab, adalimumab<sup>26,27</sup>. Los pacientes experimentan mejoría en un 70-95% con la utilización de antibióticos a las 6 a 8 semana, comparados con aquellos que no los usan. La terapia definitiva incluyen inmunosupresión o inmunomoduladores<sup>28,29</sup>. La terapia biológica con anticuerpos monoclonales anti-TNF  $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) tienen eficacia en actividad moderada a severa, induciendo remisión de la actividad en aproximadamente el 58% de los pacientes y proporcionan mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en aproximadamente 79%, así como retiro de los

corticoesteroides de manera satisfactoria<sup>30</sup>. Antes de proporcionar estos medicamentos, se contraindican en los pacientes con Enfermedad de Crohn con alguna comorbilidad no tratada o activa como son infecciones en curso, insuficiencia cardíaca grave, una historia de enfermedad desmientilizante, neuritis óptica, absceso abdominal o perianal, historia de linfoma y tuberculosis latente<sup>31,32</sup>. El infliximab es un anticuerpo anti-TNF, monoclonal quimérico con 75% de origen humano y 25% murino, su mecanismo de acción es neutralizar el TNF- $\alpha$  y la inducción de la apoptosis, es efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica de la EC con actividad moderada a severa y en la mejoría o cierre de las fistulas que no tienen una adecuada respuesta al tratamiento convencional. La dosis de inducción de infliximab, 5mg/kg en las semanas 0, 2, y 6, seguida por infusiones de mantenimiento de 5 mg / kg cada 8 semanas . Se ha documentado un mayor período libre de recurrencia de fistulas( 40 semanas con infliximab vs 14 semanas con placebo) resultando en menor necesidad de cirugía y menores hospitalizaciones<sup>33</sup>. Otro anti-TNF ( adalimumab) fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la EC activa sin respuesta a otros tratamientos en el 2007, ha mostrado similares resultados y eficacia al infliximab en el tratamiento de la EC<sup>34,35</sup>. Es un anticuerpo monoclonal 100% humanizado IgG1 dirigido contra el TNF-alfa, su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis, su vida media es de 12 a 14 días y su vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160/80//40 mgs cada dos semanas. EL cierre completo de la fístula ocurre a un año en el 40% de los pacientes tratados con anti-TN<sup>36</sup>.

## II. JUSTIFICACION

La Enfermedad de Crohn es una patología incurable, con frecuencia elevada de complicaciones abdominales, anorrectales y sistémicas. El manejo de la enfermedad anorrectal es un reto para la mayoría de los médicos encargados de tratar esta enfermedad. Los tratamientos médicos convencionales con mesalazina, esteroides, inmunosupresores no han probado su eficacia en el tratamiento médico de las complicaciones anorrectales de la EC. Por el contrario la terapia médica con anti TNF- $\alpha$  ha demostrado mayor efectividad en el tratamiento de la enfermedad anorrectal, disminuyendo el número de cirugías, con disminución de las complicaciones del tratamiento quirúrgico, hospitalizaciones y mejoría en la calidad de vida. Todo esto se ve reflejado en un menor costo de la atención del paciente. En nuestro hospital se cuenta con estas modalidades terapéuticas aprobadas para el manejo de esta enfermedad (infliximab/adalimumab) para los pacientes con Enfermedad de Crohn. En el tratamiento de la EC anorrectal, es importante combinar

procedimientos médicos y quirúrgicos definitivos, para lograr mejores resultados. Debido a que en nuestro servicio se aplican terapias biológicas con infliximab/adalimumab y no se encuentran documentados los resultados de esta terapia en nuestros pacientes con EC anorrectal, decidimos evaluar sus resultados, así como sus características demográficas, anatomopatológicas, clínicas, bioquímicas y endoscópicas.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta el día de hoy el tratamiento médico y quirúrgico de la EC representa una gran reto ya que no existe un tratamiento médico y quirúrgico 100% efectiva para todas sus presentaciones, convirtiéndose en un problema de salud pública, por el impacto en los gastos hospitalarios, incapacidades prolongada con afectación de la productividad de los pacientes y de su calidad de vida.

Con el fin de proponer una terapia médica alternativa a los tratamientos quirúrgicos, se propone en esta tesis la evaluación de la respuesta al tratamiento médico con terapia anti TNF- $\alpha$  de la Enfermedad de Crohn anorrectal, por lo que se hace la siguiente pregunta:

**¿ CUÁL FUE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO ANTI TNF-A EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ANORRECTAL ?**

### **IV. HIPÓTESIS**

La terapia médica anti-TNF es eficaz en la inducción, mantenimiento de la remisión clínica sostenida y control de la enfermedad de Crohn anorrectal.

## **V. OBJETIVOS:**

### **a) General:**

Determinar la respuesta del tratamiento médico con terapia anti-TNF $\alpha$  en pacientes con enfermedad de Crohn anorrectal.

### **b) Específico:**

- Establecer la características demográficas de los pacientes con EC anorrectal tratados con terapia médica anti-TNF  $\alpha$ .
- Describir la localización en el tracto gastrointestinal de la Enfermedad de Crohn anorrectal en nuestro universo de trabajo.
- Determinar el tipo anatomopatológico de EC.
- Evaluar los resultados de los diferentes tratamientos médicos en los pacientes con Enfermedad de Crohn anorrectal.
- Evaluar el tiempo de respuesta a la terapia biológica.
- Determinar los procedimientos quirúrgicos en los pacientes con Enfermedad de Crohn anorrectal.

## **VI. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

### **a) Diseño del estudio:**

#### **Serie de casos.**

Retrospectivo, Descriptivo, observacional y transversal, donde se revisaran los expedientes de los pacientes con Enfermedad de Crohn anorrectal, que han sido manejados con tratamiento médico anti-TNF- $\alpha$ .

**b) Universo de trabajo:**

Pacientes con diagnóstico clínico, radiológico, endoscópico, histopatológico, y bioquímico de la Enfermedad de Crohn anorrectal dentro del departamento de Cirugía de Colon y Recto de la Unidad Médica de Alta especialidad Centro médico Nacional SXXI en un período comprendido del 2004-2011.

**VII. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

**a)- Tamaño de la muestra:** no probabilística de casos consecutivos por conveniencia durante el período de 7 años del 2004 al 2011.

**b)- Criterios de selección**

- **Inclusión:** Pacientes con diagnóstico Enfermedad de Crohn anorrectal ( clínico, endoscópico, histopatológico) que fueron tratados con terapia biológica a base de anticuerpos monoclonales anti TNF- $\alpha$  como tratamiento médico.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes con Enfermedad de Crohn sin afectación anorrectal o con alguna comorbilidad que contraindique el uso de la terapia anti-TNF (tuberculosis latente no tratada o activa, otras infecciones en curso, insuficiencia cardíaca grave, portadores inactivos de infecciones virales VIH, Virus hepatitis b y c, historia de enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, absceso abdominal o perianal, historia de linfoma y pacientes con EC anorrectal sin tratamiento médico con anti TNF $\alpha$
- **Criterios de eliminación:** Pacientes que no hayan concluido su tratamiento por alguna razón, abandono del tratamiento por alguna razón (reacciones adversas a medicamento, muerte o negativa del paciente y pérdida de expedientes clínicos.

c)- Definición operacional de las variables:

<b>DEFINICION DE LAS VARIABLES</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad cumplida al momento de realizar el estudio medida en años.	Cuantitativa discreta	Numérica
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del sujeto en estudio. Masculino o femenino.	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal
<b>Peso</b>	Es la masa del cuerpo expresada en kilogramos.	Se realizará con báscula calibrada con estadiómetro en el que debe encontrarse en una superficie plana, horizontal y firme, el paciente de pie y sin zapatos, sin exceso de ropa. Se reportará en kilogramos.	Cuantitativa discreta	Numérica
<b>Talla</b>	Estatura de una persona expresada en centímetros.	Se medirá en una báscula con estadiómetro colocado en una superficie plana con el paciente de pie y sin zapatos, con la vista enfrente con un punto fijo. Se medirá y reportara en centímetros.	Cuantitativa discreta.	Numérica
<b>Años de evolución</b>	Tiempo en años de diagnóstico de la enfermedad.	Años cumplidos en que se realizó el diagnóstico de Enfermedad de Crohn	Cuantitativa discreta	Numérica
<b>Afección anatomopatológica</b>	Tipo de afección del segmento gastrointestinal en la	Inflamatoria	Cualitativa	Nominal

<b>de la enfermedad</b>	Enfermedad de Crohn, dividida en 3 tipos que son inflamatoria, estenosante y penetrante.	Estenosante Penetrante		
<b>Cirugías previas</b>	Cirugías realizadas como consecuencia o complicaciones de la enfermedad de Crohn.	Cualquier Técnica quirúrgica realizada como consecuencia de la EC	Cualitativa nominal	Nominal politómica
<b>Tratamiento médico concomitante</b>	Medicamentos utilizados como terapia para mantener control y remisión de la enfermedad de Crohn	5-asa Inmunomoduladores Esteroides, Antibióticos	Cualitativa nominal politómica	Nominal
<b>Tipo de Terapia Anti TNF-<math>\alpha</math></b>	Anticuerpos monoclonales anti TNF- $\alpha$ usados como tratamiento médico en los pacientes con Enfermedad de Crohn anorrectal.	Infliximab Adalimumab	Cualitativa	Nominal
<b>Respuesta a terapia anti TNF-<math>\alpha</math></b>	Anticuerpos monoclonales anti TNF usados en la enfermedad de Crohn anorrecta, con función de neutralizar el TNF- $\alpha$ y la inducción de la apoptosis, sus metas principales son la inducción, mantenimiento de la remisión clínica y cierre de las fístulas, así como cicatrización de la mucosa y ahorro de esteroides.	Ausencia, reducción o mejoría de la patología anorrectal en las próximas consultas en un período de 10 a 26 semanas con Terapia anti TNF- $\alpha$ clasificando el grado de actividad con la clasificación de CDAI  - Inactiva: menos de 150 puntos  -Enfermedad leve : 150-219  -Moderada 220-450  -Grave: mayor 450	Cualitativa	Nominal



## **VIII. PROCEDIMIENTOS:**

Previa autorización de ética e investigación del HE CMNSXXI, se procederá a revisar de forma exhaustiva los expedientes clínicos contenidos en el archivo del hospital de todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad Crohn, enfocándose en aquellos que previamente hayan desarrollado enfermedad anorrectal y que hayan sido tratados con terapia biológica, tomando en cuenta los criterios de inclusión antes mencionados, observando la respuesta a la terapia biológica de la enfermedad anorrectal una vez iniciada esta. Las dosis de los fármacos utilizados en los pacientes fueron infliximab 5 mg/kg intravenoso en las semanas 0, 2, y 6, seguida por infusiones de mantenimiento de 5 mg / kg cada 8 semanas. Adalimumab con administración subcutánea a dosis de 160 mgs en la semana 0 como dosis de inducción, posteriormente 80 mgs cada 2 semanas y luego 40 mgs cada 2 semanas. El tiempo de corte y evaluación, se realizó en la semana 10 y 26 de nuestro estudio. Registrándose en cada paciente edad, sexo, peso, talla, años evolución de la enfermedad, tipo de enfermedad(anatomopatológica), CDAI, método diagnóstico, tipo de patología anorrectal de Crohn, tratamiento médico concomitante, tipo de terapia biológica cirugía. Estos datos se recabaron en la hoja de datos de recolección del anexo 1.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará la base de datos en el programa en el programa SPSS versión 10.0 de Microsoft offices versión 18. Las variables numéricas serán resumidas en medidas y desviación standard y las variables nominales en porcentajes , los datos se presentarán en tablas y gráficas según correspondan. Para establecer la diferencia entra la mejoría clínica de acuerdo al grado del CDAI, entre el ingreso y a las 20 semanas, se utilizará la prueba de hipótesis rangos de Wilcoxon. Se considerará diferencia estadísticamente significativa, cuando la P menor 0.05

## **X. CONSIDERACIONES ETICAS**

Consideraciones éticas aplicables al estudio: Apegado a los principios emanados de la 18 va asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio Japón en 1975 y en el 2001, donde contempla la investigación médica( investigación clínica). Acorde con la ley general de salud de México y el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social, el presente estudio es de riesgo bajo y se pide a de manifiesto el respeto a la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Por ser una investigación retrospectiva y descriptiva no requiere no requiere consentimiento informado por escrito. Los resultados conservaran la confidencialidad de los datos y en ningún momento se revelaran en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente específico. Consideraciones de la norma de instituciones e instrucciones en materia de

investigación científica. Se realizará por el personal calificado adscrito al HECMNSXXI, UMAE hospital de especialidades del IMSS. Se solicitará autorización al comité local de investigación en salud de dicha unidad. EL protocolo pudiese ser sujeto a revisión por el comité de ética del hospital, sin embargo los autores consideran que de acuerdo a la lay general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, este se puede clasificar como un estudio tipo 1, con un riesgo mínimo por lo que no necesita consentimiento informado por escrito de los pacientes.

## **XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **a-. Humanos.**

- Dr Jacobo Quiroz Nájera, residente del sexto año de Cirugía de Colon y Recto.
- Dr Jose Luis Rocha Ramírez, Jefe de Servicio de Cirugía de Colon y Recto
- Dr. Joaquín Antonio Guzmán Sánchez, Médico adscrito al servicio de Anestesiología
- Personal de Archivo

**b- Materiales**

Expedientes clínicos, papel, lápiz, bolígrafo, computadora laptop, memoria USB.

**c- financiamiento**

La realización de la presente investigación no requiere financiamiento ya que es un estudio sin intervención. Los recursos serán propios del Instituto Mexicano del Seguro Social a través del departamento clínico de cirugía de colon y recto en la Unidad Médica de Alta Especialidad, HECMNSXXI. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos forman parte del proceso de atención y protocolo de estudio para pacientes portadores de la enfermedad de Crohn. La realización de este proyecto no generará gastos extraordinarios al Instituto

## RESULTADOS

En un período de 6 años ( 2006-2011) se estudiaron 35 pacientes con EC , 20 del género femenino (57.14%) y 15 masculino (42.85%). Se muestran las diferentes características demográficas de los pacientes (tabla 1, 1.1).

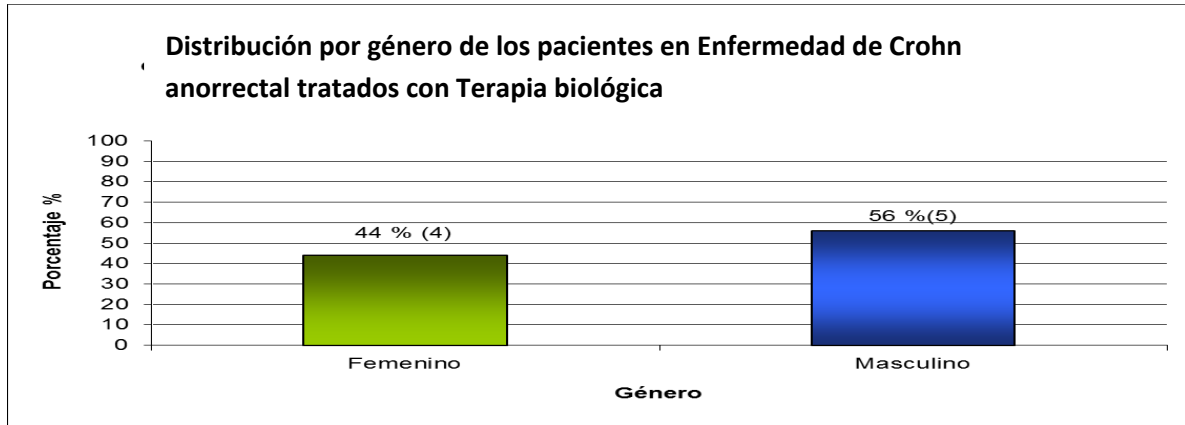
La puntuación del CDAI inicial y posterior a la administración de la terapia biológica (Tabla 2), mostrando una disminución hacia la mejoría clínica y remisión de la EC anorrectal tratados con terapia biológica

<b>Tabla 1. Características demográficas de la población</b>		<b>Tabla 2. Calificación CDAI inicial y posterior a Terapia Biológica en pacientes con EC anorrectal</b>	
Variable	Valor	Tiempo	CDAI
<b>Edad</b>	58.85	<b>CDAI inicial</b>	230.6
<b>Peso</b>	60.62	<b>CDAI posterior</b>	114.9
<b>Talla</b>	1.60	<b>Valor P</b>	0.001
<b>Evolución</b>	54 semanas	Prueba de Wilcoxon	$p \leq 0.05$ sign

De los 35 paciente con EC solamente se incluyeron 15 (42.8 %) con afectación anorrectal, de estos solo 9 (25.7%) pacientes , 5 (56%) del género masculino y 4 (44%) del femenino cumplieron con los criterios de inclusión por lo que fueron tomados en cuenta en nuestra corte. (gráfica 1.)

Se excluyeron del estudio a 6 pacientes por diferentes motivos ( ausencia de tratamiento con terapia biológica, suspensión del tratamiento por reacción alérgica, tratamiento médico discontinuo y suspensión de la terapia biológica por ausencia institucional del producto).

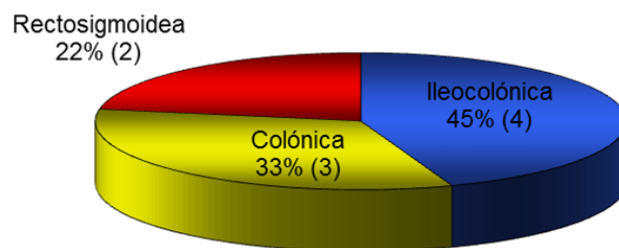
**Gráfica 1.**



En 9 pacientes con afectación anoperineal, 4 ( 45%) tuvieron EC ileocolonica, 3 ( 33%) colonica y 2 ( 22%) rectosigmoidea. En 3 (30%) se presentó como la primera manifestación de la EC (gráfica 2)

**Gráfica 2**

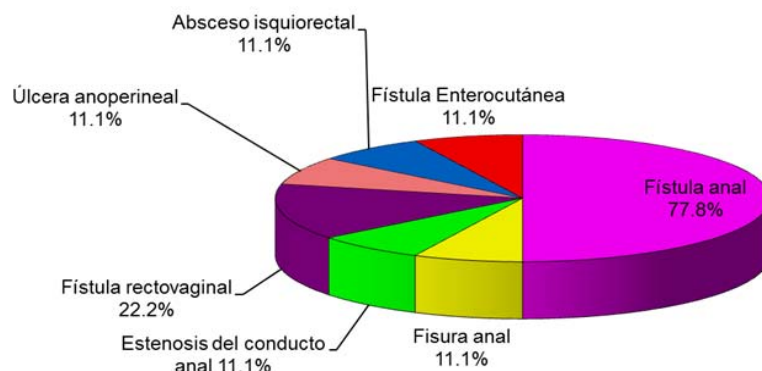
**Localización de la Enfermedad de Crohn en pacientes con afectación anorrectal tratados con terapia biológica**



5 pacientes presentaron una patología anoperineal ( 4 fistulas y una fisura anal), 3 pacientes presentaron doble patología ( fistula anal y Enterocutánea, fistula anal y rectovaginal, absceso isquiorectal y fistula rectovaginal ), un paciente presentó tres patologías ( úlceras, fistula y estenosis del conducto anal ). Las fistulas anales fueron la patología más frecuente. 7 (77.8%) de los pacientes recibieron múltiples tratamientos con 5 aminosalicilatos tabletas y enemas, antibióticos y esteroides ( gráfica 3 ).

### Gráfica 3

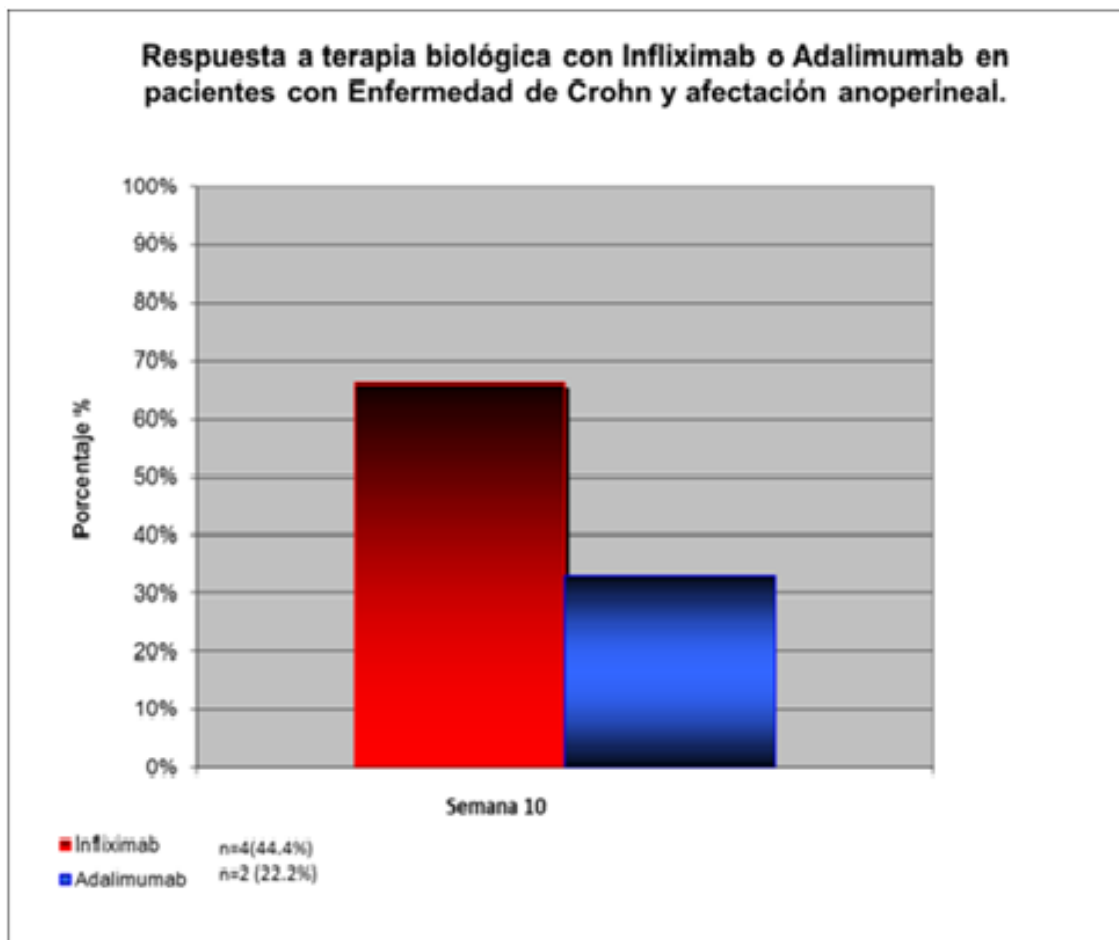
#### Distribución de patologías presentes en pacientes con Enfermedad de Crohn anorrectal tratados con terapia biológica



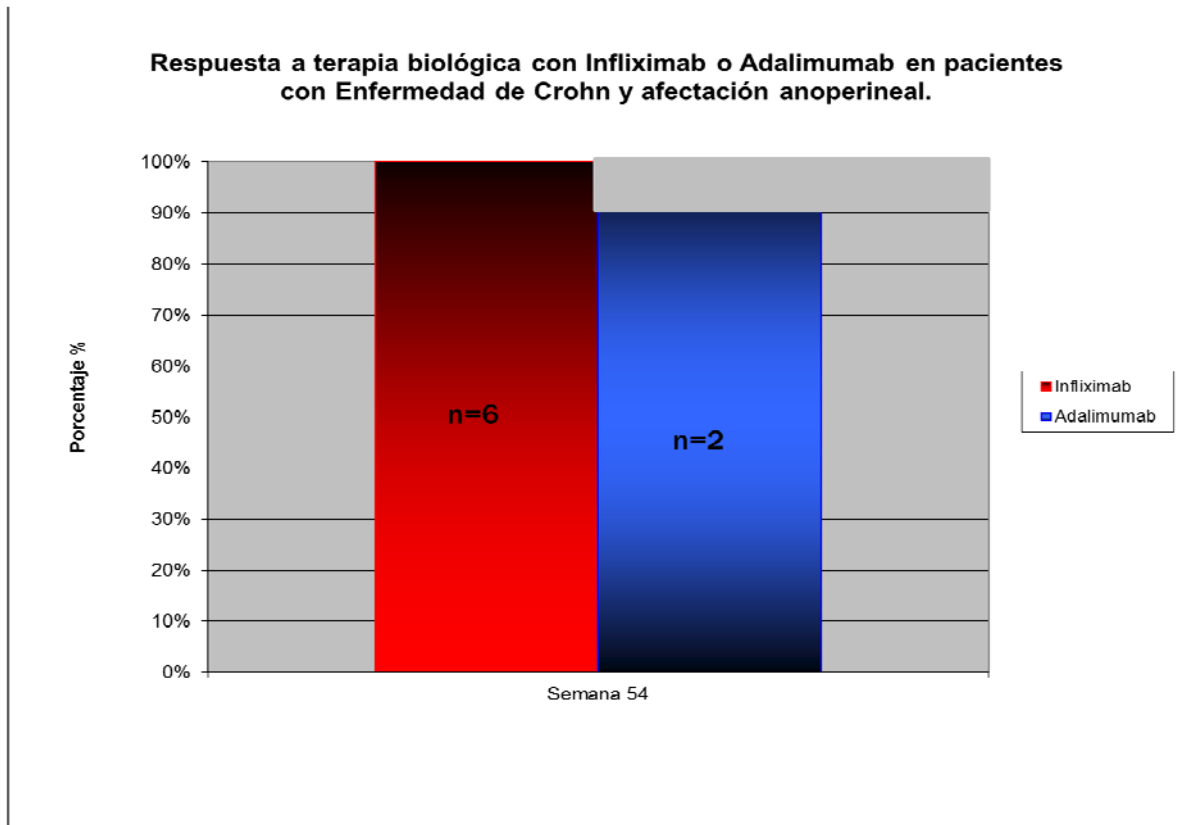
9 pacientes que iniciaron protocolo de tratamiento con terapia biológica contra FNT  $\alpha$ , como monoterapia, 6 recibieron anticuerpos monoclonales quiméricos con Infliximab( 5mgs/kg ) semana 0,2, 6 y mantenimiento cada 8 semanas. 3 recibieron anticuerpos monoclonales humanos con Adalimumab (160 mgs semana 0, 80 mgs semana 2 y 40 mgs cada 2 semanas).

Aunque el tiempo de respuesta fue muy notable a partir de la quinta semana, en el primer corte de evaluación en la semana 10, 6 pacientes tratados terapia biológica, Infliximab n= 4, adalimumab n= 2, obtuvieron una excelente respuesta al tratamiento con cicatrización de las úlceras, fisuras y cierre de las fistulas anales ( 44.4% vs 22.2% ), incluso uno de los pacientes con más de 14 orificios fistulosos; manteniéndose la curación sin recidivas hasta la semana 54 en 6 pacientes tratados con infliximab ( 100%) y en 2 de los pacientes tratados con adalimumab (66.6%). La paciente con tres patologías solamente presentó curación de sus úlceras y fistulas anales, sin resolverse la estenosis del conducto anal, que terminó en proctomía dos años después de iniciada la terapia biológica. (gráfica 4, 5)

Gráfica 4



**Gráfica 5**





## DISCUSION

En la EC se afecta el íleon terminal en un 28% de los casos al momento del diagnóstico, ileocolónico en 50% y afectación exclusiva del colon en un 22% . En nuestro estudio 9 pacientes tuvieron afectación anoperineal, 4 ( 45%) EC ileocolonica, 3 ( 33%) colonica y 2 ( 22%) rectosigmoidea. En 3 (30%) se presentó como la primera manifestación de la EC, lo que concuerda con lo comentado en la literatura mundial. Informes de la prevalencia en pacientes con enfermedad de Crohn perianal varían de 14% a 38%.

En la literatura se reporta una ligera balanza de predominio en las mujeres sobre todo en la raza hispana y afroamericana con una edad media al momento del diagnóstico de 30 años y un segundo pico en la séptima década de la vida, lo cual debido a la poca cantidad de pacientes en el estudio no puede ser comparable con las grandes series.

El enfoque terapéutico en la EC tiene como objetivos: inducir la remisión clínica y mantenerla en el transcurso de la enfermedad, el restablecimiento del estado nutricional del paciente, cicatrización profunda de la mucosa, prevención de complicaciones y sobre todo mantener la calidad de vida<sup>1,2</sup>. El factor de necrosis tumoral alfa( TNF) es una citocina proinflamatoria que induce la proliferación celular promoviendo la respuesta inflamatoria en la EC, las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales anti TNF alfa bloquean los receptores celulares de TNF alfa inactivando la actividad biológica de esta citocina pro-inflamatoria <sup>1,3,5</sup>.

Los estudios ACCENT I, II, CLASSIC I,II Y CHARM , en los pacientes con EC moderada a grave tratados con infliximab y adalimumab respectivamente, demostraron que el mantenimiento de la remisión clínica es mayor en comparación con placebo en la semana 54. Las fístulas perianales y enterocutáneas en los que se les administró infliximab a dosis de 5 a 10 mgs/kg vs placebo a las semanas 0,2 y 6, y

adalimumab 40 mgs cada 2 semanas, tuvieron cierre de las mismas y mantenimiento de las mismas en los pacientes con EC con la dosis ya mencionadas. Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron igualmente eficaces, con una  $p = 0.001$  estadísticamente significativa, mostrando mejoría en los pacientes.

Se logró con la terapia biológica disminuir la actividad clínica de la EC con descenso del CDAI a la semana 54 con promedio de 116 puntos, así como el cierre de las fistulas en el 100% de los pacientes tratados con infliximab y el 66.6 % de los de adalimumab, demostrando una excelente terapia para estos problemas, como lo demostrado en la literatura, donde la variedad fistulizante es la que obtiene mejor respuesta.

Estos resultados tiene un importante implicación para el cuidado de los pacientes con EC fistulizante, confirmando que el comienzo del cierre de las fistulas es mayor en aquellos en los cuales se administra terapia biológica, comparado con aquellos pacientes en los cuales se les administra algún otro agente concomitante.

## CONCLUSIONES

- Los paciente con EC anoperineal ( úlceras, fisuras y fístulas) presentan una excelente respuesta al tratamiento médico con anticuerpos monoclonales contra FNT $\alpha$ .
- La respuesta al tratamiento con Ac monoclonales contra FNT $\alpha$  es superior cuando se administra en las dos etapas iniciales de la EC ( inflamatoria y penetrante ) y es muy baja cuando se administran en la etapa fibroestenósante.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Cyrus P. Tamboli, MD, FRCPC, Current Medical Therapy for Chronic, Inflammatory Bowel Diseases, *Surg Clin N Am* 87 (2007) 697–725.
2. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:i36–i58.
3. E F Stange, S P L Travis, S Vermeire, C Beglinger, W Reinisch, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55:1-15.
4. Amandeep K Shergill, Jonathan P Terdiman. Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach, *World J Gastroenterol* 2008 May 7; 14(17): 2670-2677
5. S P L Travis, E F Stange, M Le'mann, N J Mortensen, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management, *Gut* 2006;55, Suppl I:16–35.
6. A. Dignass, G. Van Assch, J.O. Lindsay, The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management, *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 28–62.
7. Gary R. Lichtenstein MD , Stephen B. Hanaue , Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, *Am J Gastroenterol* , 2009;10.1-18.

8. Travis SP , Stange EF , Lemann M *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-35.
9. Baert F, Noman M, Vermeire S *et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
10. Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:222-226.
11. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P *et al.* How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:280-4.
12. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
13. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
14. Steele SR. Operative management of Crohn's disease of the colon including anorectal disease. *Surg Clin North Am* 2007;87:611-31.
15. Talbot C, Sagar PM, Johnston MJ *et al.* Infliximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005;7:164-168.
16. Prantera C. Indications for surgery in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:900-901.

17. Poritz LS. How should complex perianal Crohn's disease be treated in the Remicade era. *J Gastrointest Surg* 2006;10:633-634.
18. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and Infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1837-1841.
19. Gardiner KR, Dasari BV. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2007;87:587-610.
20. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
21. Holtmann MH, Neurath MF. Anti-TNF strategies in stenosing and fistulizing Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:1-8.
22. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
23. Bruce E. Sands, M.D., Frank H. Anderson, M.D, Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease, *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
24. Severine Vermeire, Maja Noman , Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease, *Gut* 2007;56:1226–1231.

25. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R *et al.* American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:935-9.
26. Lemann M, Mary JY, Duclos B *et al.* Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo controlled trial . *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.
27. Sandborn WM, Rutgeerts PM, Reinisch WM *et al.* Sonic: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(Suppl):S436.
28. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
29. Pearson DC, May GR, Fick G *et al.* Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000067.
30. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M *et al.* Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42.
31. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.

32. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M *et al.* Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
33. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-610.
34. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R *et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
36. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P *et al.* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.



**ANEXOS**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

COORDINACIÓN DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Número de Afiliación \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad	Peso	Talla	Años de evolución

Afección anatomopatológica de la enfermedad	CDAI de inicio	CDAI a las 26 semanas	Tipo de afección anorectal
Inflamatoria <input type="checkbox"/>	Enfermedad leve : 150-219 <input type="checkbox"/>	Enfermedad Inactiva: Menos 150 <input type="checkbox"/>	Abscesos perianales <input type="checkbox"/>
Estenosante <input type="checkbox"/>	Moderada 220-450 <input type="checkbox"/>	leve : 150-219 <input type="checkbox"/>	Fístulas rectovaginales <input type="checkbox"/>
Penetrante <input type="checkbox"/>	Grave: mayor 450 <input type="checkbox"/>	Moderada 220-450 <input type="checkbox"/>	Fístulas anales <input type="checkbox"/>
		Grave: mayor 450 <input type="checkbox"/>	Colgajos cutáneos <input type="checkbox"/>
			Hemorroides <input type="checkbox"/>
			Úlceras <input type="checkbox"/>

Cirugías Previas	Tratamiento médico concomitante	Tipo de terapia biológica anti TNF α	Respuesta a la Terapia biológica anti TNF α
	5-asa <input type="checkbox"/>	Infliximab <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
	Inmunomoduladores <input type="checkbox"/>		

	Esteroides <input type="checkbox"/>		
	Antibióticos <input type="checkbox"/>	Adalimumab <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Edad	Peso	Talla	Años de evolución
Edad menor: 30 años	Peso menos: 35 kgs	Talla menor: 1.46 mts	De 1 a 17 años
Edad mayor: 85 años	Peso mayor: 78 kgs	Talla mayor: 1.72	7.23 promedio de años
Promedio: 58.62 años	Peso promedio: 60.41 kgs	Talla promedio: 1.60 mts	

Sexo	Terapia biológica	Enfermedad anorrectal	Años de evolución
Hombres: 14	Infiximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hombres: 8</li> <li>Mujeres: 6</li> </ul>	
Mujeres : 20	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hombres: 1</li> <li>Mujeres:</li> </ul>	

PACIENTES	CIRUGIAS PREVIAS	LILOCALIZACION	MEDICAMENTOS CONCOMITANTES	ANTI-TNF $\alpha$	CDAI INICIAL	CDAI ACTUAL
1	NO	ILEOCOLICA	MESALAZINA	ADALIMUMAB	217	140
2	NO	COLON DERECHO	MESALAZINA	ADALIMUMAB	432	103
3	NO	RECTO SIGMOIDES	ADALIMUMAB	ADALIMUMAB	332	137
4	NO	FISTULIZANTE	AZATIOPRINA, BUDESONIDA, MESALAZINA	INFLIXIMAB	190	26
5	NO	COLICA Y ANORECTAL	MESALAZINA	ADALIMUMAB	305	43
6	NO	COLICA	MESALAZINA		167	101
7	NO	ILEOCOLONICA	MESALAZINA		270	129
8	NO	PROCTOCOLECTOMIA + RIA		ADALIMUMAB	268	142
9	NO	ILEOCOLICA		ADALIMUMAB	226	312
10	NO	FISURA ANAL, COLONICA	MESALAZINA	ADALIMUMAB	306	179
11	NO	ILEOCOLICA, PERINEAL	MESALAZINA	INFLIXIMAB	123	79
12	NO	ILEOCOLICA, PERINEAL	MESLAZINA		40	39
13	NO	FISTULIZANTE	MESALAZINA		162	43
14	NO	COLONICA		INFLIXIMAB	191	136
15	NO	ILEOCOLICA			218	130
16	NO	ILEOCOLICA	MESALAZINA		350	142
17	COLOSTOMIA	FISTULIZANTE A COLON Y DUODENO	MESALAZINA	INFLIXIMAB	90	50
18	NO	ILEO	MESALAZINA		218	133
19	NO	PERINEAL/ILEOCOLONICA	MESALAZINA	INFLIXIMAB	123	90
20	NO	ILEOCECAL, FISTULIZANTE	MESALAZINA	INFLIXIMAB	260	110
21	NO	PROCTOCOLITIS	MESALAZINA	INFLIXIMAB	168	100
22	NO	ILEOCECAL, FISURA ANAL	MESALAZINA	INFLIXIMAB	115	80
23	COLOSTOMIA	PANCOLONICO, ANORECTAL	MESALAZINA	INFLIXIMAB	80	43
24	NO	COLON IZQ		INFLIXIMAB	150	96
25	NO	ILEAL	MESLAZINA		380	112
26	NO	ILEOCOLINICA	MESALAZINA		185	80
27	PROCTOCOLECTOMIA, ILEOSTOMIADEFINITIVA	PANCOLONICA	MESALAZINA		225	102
28	NO	COLONICA	MESALAZINA	INFLIXIMAB	310	120
29	COLOCACION SETON	PERINEAL		ADALIMUMAB	110	85
30	NO	ILEOCECAL	MESALAZINA		220	90
31	COLECTOMIA CON ILEOSTOMIA DEFINITIVA	PANCOLONICO		ADALIMUMAB	98	45
32	RESECCION ILEOCOLINICA/ILEOSTOMIA	ILEOCOLONICA		ADALIMUMAB	215	90
33	NO	PANCOLONICA		ADALIMUMAB	156	72
34	NO	ILEOCECAL	MESALAZINA		142	66